INWIEWEIT KÖNNEN TODESFÄLLE URSÄCHLICH AUF DIE BEHANDLUNG MIT NEUROLEPTIKA UND ANTIDEPRESSIVA ZURÜCKGEFÜHRT WERDEN

Edelgard Fischer

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0062

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Kaess

INWIEWEIT KÖNNEN TODESFÄLLE URSÄCHLICH AUF DIE BEHANDLUNG MIT NEUROLEPTIKA UND ANTIDEPRESSIVA ZURÜCKGEFÜHRT WERDEN.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

EDELGARD FISCHER

aus

MÜNCHEN

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Dietrich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Kaess

Dekan: Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 2o.12.1968

GLIEDERUNG

I. EINLEITUNG

1 Einführung der Psychopharmaka in die psychiatrische Therapie

2 Günstige Auswirkungen

3 Andere Begleitwirkungen nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung

4 Arbeitshypothese

II. UNTERSUCHUNG, ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1 Krankengut

2 Diagnosen

3 Medikamente

4 Dosierung

5 Behandlungsdauer

6 Alter der Patienten im Vergleich mit nichtbehandelten Patienten

7 Todesursachen

8 Gegenüberstellung der behandelten mit nicht behandelten Patienten hinsichtlich der Todesursachen

9 Bedeutung der Grundleiden und Nebenkrankheiten als Todesursache

10 Wirkung anderer Pharmaka während der Behandlung mit Psychopharmaka

11 Psychopharmaka als eindeutige Todesursache

III. SCHLUSSFOLGERUNG

IV. ZUSAMMENFASSUNG

V. LITERATUR

Inwieweit können Todesfälle ursächlich auf die Behandlung mit Neuroleptika und Antidepressiva zurückgeführt werden.

I. EINLEITUNG

1. Einführung der Psychopharmaka in die psychiatrische Therapie

Mit der Einführung des Chlorpromazins in die psychiatrische Therapie durch J. Hamon, J. Paraire und J. Velluz (34) sowie durch J. Delay, P. Deniker und J.M. Harl (13) 1952 in Paris begann ein neuer Abschnitt in der Geschichte der Psychiatrie. Die medikamentöse Behandlung von endogenen Psychosen hat die Indikationsbereiche der sogenannten klassischen Behandlungsarten (Elektroschock und Insulinkoma) erheblich eingeschränkt; sie bildet heute das Kernstück der psychiatrischen Therapie.

2. Günstige Auswirkungen

Die durchschnittliche klinische Behandlung wird verkürzt und kann in Form einer sogenannten Erhaltungstherapie, die sich dazu eignet, Rezidive zu verhindern oder zu mildern, ambulant fortgesetzt werden. Neuroleptika ermöglichen es, erregte Kranke auch ohne Anwendung von Hypnotika ruhigzustellen. Das Behandlungsrisiko wird durch die moderne Therapie mit Psychopharmaka verringert; die Kranken sind psychotherapeutischen Maßnahmen zugänglicher. Die Psychopharmakotherapie hat wesentlich dazu beigetragen, daß sich das Milieu in den psychiatrischen Krankenhäusern gewandelt hat.

3. Andere Begleitwirkungen nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung

Über diesen günstigen Auswirkungen darf jedoch nicht vergessen werden, daß alle Psychopharmaka außer ihren therapeutisch erwünschten Wirkungsqualitäten noch viele andere psychische und somatische Effekte zeigen. Da diese außerhalb des Therapieziels liegenden Wirkungsqualitäten eng mit dem Wirkungsmechanismus der Neuroleptika und Antidepressiva zusammenhängen, werden sie vom theoretischen Standpunkt aus auch als Begleitwirkungen bezeichnet.
Vom praktischen Standpunkt aus unterscheidet H. Hippius zwischen harmlosen Begleitwirkungen, die stets eine komplette Rückbildungstendenz haben, und Komplikationen, bei denen die Gefahr einer bleibenden Schädigung oder gar eines exitus letalis besteht; diese

ernsteren Komplikationen sollen hier kurz zusammengefaßt werden, wie sie L.E. Hollister (42), H. Hippius (38, 39, 40, 41) und J. Angst (2) in ihrer Übersicht über Nebenwirkungen der Psychopharmaka angeben.

Die Nebenerscheinungen mit geringerer Intensität interessieren hier nur, insoweit sie ein teilätiologischer Faktor für die Entstehung einer Komplikation sind. Es gibt Autoren, wie H.J. Haase, die in der Wirkung der Neuroleptika auf das extrapyramidale System die eigentliche Vorbedingung für die neuroleptische Wirkung sehen. Eine ähnliche kausale Verknüpfung wird zwischen thymoleptischer Wirkung und vegetativen Begleiterscheinungen vermutet. Die zwischen diesen beiden Gruppen körperlicher Begleiterscheinungen stehenden Präparate können je nach Dosierung entweder überwiegend antidepressiv oder überwiegend neuroleptisch wirksam sein.

Die extrapyramidalmotorischen Erscheinungen erstrecken sich von den meist schon in den ersten Behandlungstagen oder -wochen auftretenden, paroxysmalen, vorwiegend spastisch-tetaniformen Dyskinesien und Dystonien (62, 52, 17, 13, 14, 15) über die hypokinetischen, mitteldauernden Parkinsonerscheinungen (akinetisch-abulisches Syndrom, 19), die oft noch von der hyperkinetischen Akathisie (3), die aber auch isoliert auftreten kann, begleitet werden, bis zum hyperkinetischen vorwiegend choreiform-ballistischen Spät- und Dauersyndrom (terminales extrapyramidales Insuffizienzsyndrom), das besonders nach neuroleptischer Langstreckenbehandlung auftritt (30) und bis zu einem Jahr nach Absetzen der neuroleptischen Behandlung anhalten kann (74, 9, 71, 8, 51; die Frage des terminalen extrapyramidalen Insuffizienzsyndromes ist umstritten.

An ernst zunehmenden vegetativen Erscheinungen können bevorzugt im Behandlungsbeginn orthostatische Hypotonie (68), Kollapszustände (65), Gastrointestinalstörungen (32) und paralytischer Ileus vorkommen. Rauwolfiaalkaloide können durch Hypersekretion zur Bildung von Magenulcera führen. Wegen der anticholinergen Wirkung sind Thymoleptika an Glaukompatienten nur mit Vorsicht und unter ophtalmologischer Kontrolle zu verabreichen.

Die Mehrzahl der zahlreichen vegetativen Wirkungen der Psychopharmaka ist dagegen ungefährlich und in diesem Zusammenhang nur von untergeordneter praktischer Bedeutung.

Als eine gefährliche Wirkung auf das hämatopoetische System wird die Phenothiazinagranulocytose angesehen, die fast nur bei Frauen in der 4. - 10. Behandlungswoche auftritt. Sie wird bei etwa 0,3 % aller mit Chlorpromazin behandelten Patienten beobachtet (11, 44, 45).
Unter den Thymoleptika sind besonders vom Imipramin, der genauest bekannten Substanz dieser Gruppe, Fälle von Agranulozytose beschrieben (7, 10, 23, 59, 60, 66).
Die unter der Behandlung mit verschiedenen Psychopharmaka auftretenden Gelbsuchterkrankungen haben verschiedene Entstehungsmechanismen. Der Chlorpromazinikterus tritt bei etwa 1 - 2 % der mit Chlorpromazin behandelten Patienten auf (54, 11, 45, 50, 57, 67), meist in der dritten oder vierten Woche der Behandlung. Er läßt sich auf eine medikament-allergische Verquellung an den kleinen Gallengängen zurückführen (47). Eine direkte Leberzelltoxizität ist nicht sehr wahrscheinlich (38).
Wiederholt ist aber auch ein Ausgang in Cirrhose, zum Teil mit einer Störung des Fettstoffwechsels (Xanthomatose) beschrieben worden (11, 50, 46). Dagegen ist von Monoaminooxydasehemmern eine hepatotoxische Wirkung bekannt, die histologisch und mit Laboratoriumsversuchen von einer Virushepatitis nicht zu unterscheiden ist (63) und zu tödlich verlaufenden Komplikationen geführt hat (43, 26). Monoaminooxydasehemmer, die als Antidepressiva heute noch angewendet werden, gelten als nicht mehr lebertoxisch, verlangen aber bei Langzeittherapie eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktion.
Als gefährlichste und häufigste Komplikation der Behandlung mit Psychopharmaka besonders bei bettlägerigen Kranken gilt nach R. Suchenwirth (73) die Thrombose- und Thromboemboliegefährdung. Klinische Untersuchungen (24, 33) ergaben, daß ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen rund 3 % der Patienten klinisch manifeste Thrombosen entwickeln, von denen rund jede sechste zum Tode führt. Als Hauptursache dieser Komplikationen wird die verminderte Blutzirkulation, damit also die Stase in den Beinen angenommen. Sicherlich spielen daneben Lebensalter, Herz- und Kreislauferkrankungen, sowie andere interne Begleiterkrankungen, Körpergewicht und die

psychiatrische Krankheit, ebenso die nach Özek und Gerede (40) bei Psychosen an sich nachweisbare erhöhte Gerinnungsbereitschaft als dispositionelle Faktoren für das Auftreten von Thrombosen eine wesentliche Rolle.

Sowohl bei Neuroleptika als auch bei Antidepressiva kann es bei extrem hohen Dosen zu großen epileptischen Krampfanfällen kommen. W. Schlichther und Mitarbeiter sahen (69) beispielsweise unter 21 mit höchsten Chlorpromazindosen behandelten Kranken bei 11 epileptische Anfälle. H. Häfner und J. Kutscher (32), W.L. Sharp (70), D.D. Mc Lean und Mitarbeiter (58), J.F. Fazekas et al.(18), A. Bauer (5) machten ähnliche Beobachtungen. Bei einschleichender Dosierung und einem langsamen Reduzieren des Pharmakons lassen sich aber epileptische Anfälle im allgemeinen vermeiden. Es sei auch noch auf die akuten Giftwirkungen hingewiesen. Intoxikationen mit Psychopharmaka können gelegentlich bei ambulanter Behandlung in suicidaler Absicht vorkommen. Neuroleptika führen in hoher Dosierung zu komatösen Zustandsbildern und Kollapszuständen, meist in Kombination mit schweren extrapyramidalen Störungen vom Typ der Dyskinesien. Gelegentlich kommen auch paradoxe passagere Erregungszustände oder epileptische Anfälle vor. J. Im Obersteg und J. Bäumler (61) berichten über Todesfälle bei Vergiftungen durch verschiedene Phenothiazine. Vor allem im Kindesalter sind letale Ausgänge beobachtet worden (6, 31). Ähnliche Vergiftungserscheinungen wie bei den Neuroleptika treten bei Intoxikationen mit Antidepressiva vom Typus des Imipramin auf, wobei aber vegetative Reizsyndrome und Muskelkrämpfe im Vordergrund stehen. Einige letale Vergiftungen mit Imipramin in Dosen von mehreren tausend Milligramm sind berichtet worden (61).

Im Vergleich zu den traditionellen Schlafmitteln, insbesondere den Barbituraten, sind die Neuroleptika und Antidepressiva jedoch relativ ungefährlich. Selbst die Einnahme einmaliger extrem hoher Dosen bei Suicidversuchen wird nach H. Hippius meist ohne ernstere Folgen überstanden. Wie sich chronische Überdosierungen auswirken, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher zu sagen, zumal die Neuroleptika und Antidepressiva für gewöhnlich nicht zu Sucht und Gewöhnung führen.

Die kombinierte psychopharmakologische Behandlung bringt wie jede Kombinationsbehandlung Inkompatibilitätserscheinungen mit sich, die F. Labhardt (53) zusammenfassend dargestellt hat. Die bekanntesten Inkompatibilitätserscheinungen sind jene zwischen MAO-Hemmern und Thymoleptika. Sie bestehen in schweren Kollapszuständen, vegetativen Reizsyndromen, Erregungszuständen und delirösen Zustandsbildern und treten in der Regel dann auf, wenn man tricyclische Antidepressiva (Imipramin, Desipramin, Amitryptilin) nach MAO-Hemmern verordnet. E.D. Luby et al. (56) berichten über derartige Inkompatibilitätserscheinungen zwischen MAO-Hemmern und Imipramin, H. Harrer (35) referiert bei dieser Kombination einen Todesfall. R. Degkwitz et al. (16) sowie F. Davies (12) beobachteten aber auch ähnliche Inkompatibilitäten zwischen Phenothiazinderivaten und MAO-Hemmern. Außerdem wurden Inkompatibilitätserscheinungen von MAO-Hemmern und Käse beschrieben (20). Die kombinierte Anwendung von Neurocil und Tofranil birgt in entsprechend verstärktem Maße die Gefahr von Delirien in sich (15), gleichfalls abgeraten wird von der Kombination zwischen Taxilan und Saroten wegen der Gefahr eines paralytischen Ileus. Zu beachten ist auch der unterschiedliche Potenzierungseffekt bei Kombination von Psychopharmaka mit Barbituraten, Analgetika und Hypnotika. Die Kombination von Reserpin und Elektroschock ist wegen der lebensgefährlichen Wirkung auf das Atemzentrum kontraindiziert.

Schließlich haben noch einzelne Psychopharmaka bei bestimmten somatischen Krankheiten als kontraindiziert zu gelten. So ist bei vorgegebener Krankheit der Leber und Gallenwege die Anwendung von Chlorpromazin möglichst zu vermeiden, sowie die von Reserpin bei Ulcera des Gastrointestinaltraktes oder die von Chlorpromazinabkömmlingen bei chronischer essentieller Hypotonie und Hypertonie.

Therapeutisch unerwünschte psychische Wirkungen der Psychopharmaka werden häufig nicht als medikamentöse Nebenwirkungen erkannt, sondern als Verschlechterung des psychiatrischen Grundleidens bewertet.

Fast alle Psychopharmaka können gelegentlich zum Auftreten eines akuten exogenen Reaktionstypes führen. Unter den verschiedenen Er-

scheinungsformen sind am häufigsten delirante Syndrome und zwar vorwiegend bei neuroleptischen Kuren festzustellen (36/37, 25, 32). Sie werden durch schnelle Dosissteigerung in den ersten Behandlungswochen begünstigt und können bei nicht rechtzeitiger Erkennung zum Tode führen. Als individuelle Dispositionen werden höheres Lebensalter, Hirnschädigungen und psychische Belastungen angenommen (36/37).
Dagegen beobachtet man bei thymoleptischer Therapie meist kurzdauernde Verwirrtheitszustände (55, 37), die oft nach ein bis drei Tagen spontan wieder abklingen; auf die deliranten Dekompensationen bei kombinierter Anwendung von MAOH und Imipramin wurde schon verwiesen. G. Quadbeck (64) vermutet einen Zusammenhang zwischen den unter thymoleptischer Therapie auftretenden vorwiegend nächtlichen delirösen Zustandsbildern alter Patienten und dem durch seine Untersuchung nachgewiesenen Sauerstoffmangel des Gehirns unter Imipraminverabreichung.
Als Durchgangssyndrome werden paranoide, paranoid-halluzinatorische, manische und depressive Syndrome gesehen, die ohne eindeutige Bewußtseinsstörungen im Verlauf der Therapie auftreten, H. Helmchen (37) weist auch auf die Möglichkeit eines irreversiblen Charakters dieser Syndrome hin.
Nicht bei allen Kranken sind die Wirkungen auf Stimmung und Antriebsverhalten gekoppelt; es kommt bei gehemmt-depressiven Patienten mitunter zu Symptomdissoziationen. Das gehemmt-depressive Syndrom kann dann in eine agitiert-depressive Symptomatik übergehen. Bei ambulanter Verordnung verdienen solche Symptomdissoziationen im Hinblick auf die Suicidgefährdung depressiver Kranker besondere Beachtung (41).

Nach einer von W. Schmitt (72) entworfenen Systematik der gebräuchlichen psychotropen Medikamente und unter Verwendung einer von P. Kielholz (48) gegebenen Übersicht über Begleiterscheinungen sollen hier noch die möglichen Komplikationen für jedes einzelne Pharmakon festgehalten werden. Dabei wird auf die sog. Begleitwirkungen nicht eingegangen.

Die Psychopharmaka lassen sich bezüglich ihrer toxischen Wirkungen schematisch in verschiedene Gruppen einteilen. Diese Einteilung geht dem Einteilungsprinzip nach klinisch-psychologischen Gesichtspunkten einigermaßen parallel. Es ist zu erwarten, daß neuere Substanzen, die scheinbar harmlos sind, potentiell die gleichen toxischen Wirkungen haben können wie andere, länger eingeführte und weiter verbreitete Pharmaka der gleichen Gruppe (48).

Die Tabelle berücksichtigt chemische Kurzbezeichnung, Markennamen und mögliche Komplikationen der gebräuchlichsten Psychopharmaka. Das Einteilungsprinzip richtet sich nach klinischen und struktur-chemischen Gesichtspunkten.

N e u r o l e p t i k a

Chemische Kurzbezeichnung	Markenname	Komplikationen
1. Phenothiazinderivate Phenothiazinderivate mit aliphatischer Seitenkette und ausgeprägtem, dämpfendem und schlafanstoßendem Effekt.		
Promazin	Protactyl Verophen	cholostat. Ikterus (meist in der 3. bis 4. Behandlungswoche) Agranulocytose (bevorzugt in der 6. bis 10. Behandlungswoche) (54, 45, 50, 57, 67) cerebrale Krampfanfälle
Chlorpromazin	Megaphen Largactil	Parkinsonoid, Ikterus, Agranulocytose (11, 44, 45) Quincke-Ödeme und haemolytische Anämie (45), Hyperglykämie, bei Diabetes mellitus (40) Kollapsneigung, Zirrhose (11, 50)
Triflupromazin	Psyquil	Parkinsonoid (Akathisie), Agranulocytose (häufiger als bei Chlorpromazin; F.A. Freyhan 21)
Laevomepromazin	Neurocil	Kollapsneigung, Agranulocytose (A.M. Abrahamson 1), Delirien, Ikterus

Phenothiazinderivate mit Piperidyl-Seitenkette und mittlerer dämpfender u. schlafanstoßender Wirkung.

Mepazin	Pacatal	Harnverhaltung bei Blasenatonie, paralyt. Ileus (3/4) Ikterus, Krampfanfälle, Agranulocytose.
Thioridazin	Melleril und Melleril retard	Retinopathie: Retinitis pigmentosa (45, 49, 77).

Phenothiazinderivate mit ausgeprägter antipsychot.u. extrapyramidaler Wirkung

Perazin	Taxilan	hyperkinetisch-dystone Syndrome (Zungen-Schlundsyndrome (11); intrahepat.Verschlußikterus, Agranulocytose, paralyt. Ileus (bei Kombination mit Amitriptylin)
Prochlorperazin	Nipodal	Dyskinesien und Dystonien, Krampfanfälle, Ikterus u.Agranulocytose (45), selten Korsakowsyndrom
Trifluoperazin	Jatroneural	Dyskinesien Dystonien, okulogyre Krisen, cholostat. Hepatosen (11, 75).
Thioperazin	Majeptil Vontil	schwere Dyskinesien, intensiver als bei allen anderen Neuroleptika
Bytyrylperazin	Randolectil	Parkinsonoid
Perphenazin	Decentan	extrapyramidale Syndrome (Schlundkrämpfe, Parkinsonismus) bei cerebral-organisch vorgeschädigten Patienten nicht indiziert, Bericht über eine Schädigung der olivia inferior mit tödl. Ausgang (27)
Fluphenazin	Lyogen	extrapyramidale Symptome, cholostat. Hepatosen (11, 75).

2.Azaphenothiazinderivate

Prothipendyl	Dominal Dominal forte	Krampfanfälle bei hohen Dosen Kollapsneigung

3.Rauwolfiaalkaloide

Reserpin	Rivasin Sedaraupin Serpasil	extrapyramidale Syndrome, Agranulocytosen, Thrombopenien, epilept.Krampfanfälle, deliröse Zustandsbilder, Ulcerationen, Perforationen des Magendarmtracts (Kontraind. b.Ulcusanamnese) Kollaps

4.Benzochinolizin-derivate

Tetrabenazin	Nitoman	extrapyramidal-motorische Syndrome

5.Thiaxanthen-derivate

Chlorprothixen	Taractan Truxal	Kollapsneigung, selten Schlund- Zungen-Syndrom

6. Butyrophenon-derivate

Haloperidol	Haloperidol	Dyskinesien, Kollaps, epileptiforme Anfälle, Temperatursteigerungen

A n t i d e p r e s s i v a

1. Thymoleptika

Dibenzazepinderivate

Imipramin	Tofranil	Kollapsneigung, schwere allerg.Reaktionen Agranulocytose (7,10,59,60,66), Ikterus, delirante Erscheinungen, epilept.Anfälle, Delirien nach gleichzeit.Anwendung von Tofranil und Neurocil (15).
Desipramin	Pertofran	Krampfanfälle, Hypotension

Dibenzodiazepinderivate

Dibenzapin	Noveril	delirante Verwirrtheitserscheinungen

Dibenzocydoheptadienderivate

Amitriptylin	Laroxyl Saroten Triptycol	Kollapsneigung bis nach intravenöser Verabreichung, Agranulocytose (22) delirante Erscheinungen
Desitriptylin	Acetexa Nortrilen	delirante Erscheinungen, Erregungszustände

2. Thymeretika, vorwiegend hemmungslösende Antidepressiva (MAOH)

Hydrazinderivate

Iproniazid	Marsilid	Kollapsneigung, Ikterus (26) Anämie, Inkompatibilitätsersch.mit Imipramin,bzw. Derivaten oder Amitriptylin (35, 56)
Isocarboxacid	Marplan	weniger ausgeprägt als nach Iproniazid Inkompatibilitätsersch. mit Imipramin oder Amitriptylin, ebenso auch mit Pethidin (Dolantin)
Nialamid	Niamid	Inkompatibilitätsersch.mit Thymoleptika Kollapsneigung, Erregungszustände,Ikterus, Anämie
Phenelzin	Nardil Stinerval	Kollapsneigung, Delirien, Inkompatibilitätserscheinungen mit Thymoleptika
Tranylcypromin	Parnate Eskapar Jatrosom	Kollapsneigung, schw.Inkompatibilitätsersch. (Kollaps) mit Thymoleptika, Weckaminen und Käse (Apoplexie, schw. Kopfschmerzsyndrom 20)

4. Arbeitshypothese

Hauptaufgabe dieser Arbeit ist

1. eine gewisse Zahl von Psychopharmakabehandelten zu durchforschen,
2. die im Verlauf der Therapie aufgetretenen Todesfälle zu untersuchen und
3. Hinweise zu bekommen, ob pharmakogene Komplikationen daran Anteil haben.

II. UNTERSUCHUNG, ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Krankengut

Ausgegangen wurde von den Behandlungsjahrgängen 1954 - 1965 des Krankenhauses Günzburg und der Nervenklinik der Universität München.

Bei dem Krankengut dieser Jahre von insgesamt 32 079 Patienten sind von 13 687 Kranken, die keiner psychopharmakologischen Behandlung unterzogen waren, 483 Todesfälle (3,53 %), von den übrigen 18 392 behandelten Kranken 491 Todesfälle (2,66 %) zu verzeichnen. Aus dem prozentualen Vergleich der beiden Sterbeziffern läßt sich also bezüglich pharmakogener Komplikationen mit letalem Ausgang noch nichts aussagen. Diese Schwankung von 1 % spricht im Gegenteil für die Anwendung der Psychopharmaka.
Von diesen 491 Todesfällen wurden aus beiden Krankenhäusern je 90 Todesfälle herausgegriffen, ohne eine besondere Auswahl zu treffen. Nicht berücksichtigt wurden lediglich jene Fälle, bei denen als klinische Todesursache ausschließlich Marasmus angegeben war. Auch sind nur solche Fälle ausgewertet worden, die unter einer Mindestdosis von 60 mg Chlorpromazin oder dem vergleichbaren Wirkungsquantum verwandter Substanzen (vergl. H.J. Haase), 8 mg Decentan, 4,0 mg Haloperidol, 3 mg Reserpin oder 100 mg Tofranil für die Mindestdauer von 6 Tagen behandelt worden waren.

2. Diagnosen

Die Diagnosen waren: Psychische Störungen bei hirnatrophischen Prozessen (24,6 %), schizophrener Formenkreis (24,6 %), manisch-depressiver Formenkreis,(20,2 %), symptomatische Psychosen (10,4 %), Alkoholismus (8,2 %), angeborener Schwachsinn (2,7 %), Epilepsie

ohne nachweisbare Ursache (2,2 %), symptomatische Epilepsie (2, 2 %), Suchterkrankungen (2,2 %), abnorme Erlebnisreaktionen (1,6 %), psychische Störungen bei anderen Hirnerkrankungen (0,5 %) und Psychosen unklarer Genese (0,5 %).

3. Medikamente

Bei diesen Indikationen wurden die Patienten mit Antidepressiva und Neuroleptika behandelt, die in folgender Übersicht in Gruppen eingeteilt sind, wobei die chemische Kurzbezeichnung, die prozentuale Häufigkeit ihrer Applikation und in Klammern der Handelsname angegeben ist.

Neuroleptika

Perazin (Taxilan) 5,4 %

Haloperidol (Haloperidol) 16,7 %

Reserpin (Sedaraupin) 8,6 %

Perphenazin (Decentan) 15,7 %

Reserpin (Serpasil) 8,6 %

Fluphenazin (Lyogen) 1,08 %

Chlorpentrixol (Ciatyl) 2,7 %

Antidepressiva

Isocarboxazid (Marplan) 0,5 %

Imipramin (Tofranil) 9,7 %

Thioridazin (Melleril) 12,4 %

Chlorpromazin (Megaphen) 60 %

Iproniazid (Marsilid) 0,5 %

Amitryptilin (Saroten) 1,08 %

Mepazin (Pacatal) 0,5 %

Frothipendyl (Dominal) 8,1 %

Chlorprothixen (Truxal) 10,3 %

Levopromazin (Neurocil) 16,7 %

Butyrophenone

Rauwolfiaalkaloide

MAO-Hemmer

Phenothiazine und strukturverwandte Verbindungen

4. Dosierung

Die durchschnittliche Tagesdosierung betrug für die einzelnen Medikamente:

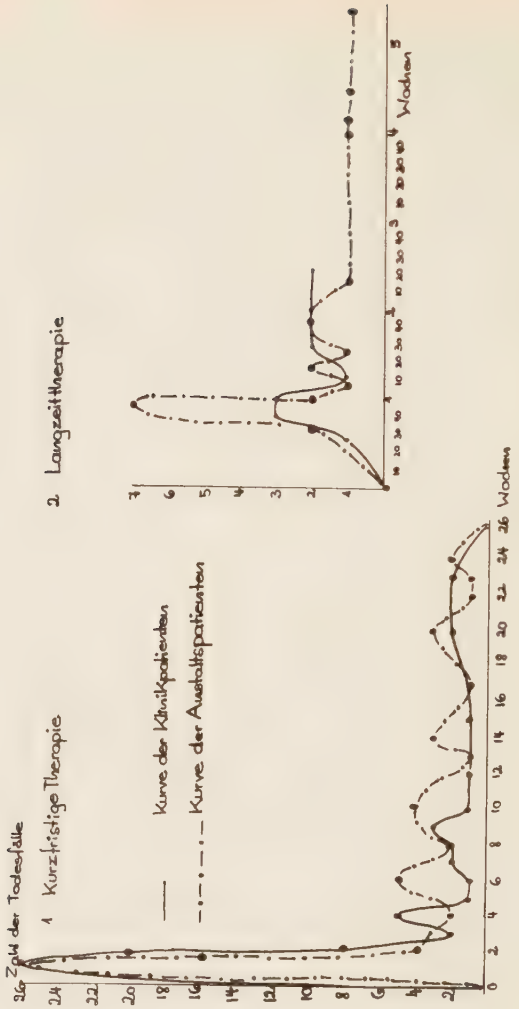
Neuroleptika		Antidepressiva	
Protactyl	400 mg	Pacatal	200 mg
Melleril	180 mg	Tofranil	180 mg
Taxilan	325 mg	Saroten	100 mg
Dominal	145 mg	Niamid	100 mg
Truxal	160 mg	Nortrilen	150 mg
Neurocil	180 mg	Marsilid	150 mg
Megaphen	200 mg	Marplan	40 mg
Ciatyl	105 mg		
Decentan	20 mg		
Haloperidol	7 mg		
Sedaraupin	4,5mg		
Lyogen	9 mg		

Die wirksame Potenz nimmt bei dieser Einteilung von oben nach unten zu (vergl. H.J. Haase).
Offen bleiben muß jedoch, ob oder inwieweit die Anzahl der Todesfälle zur Dosierungshöhe in Beziehung steht, da folgerichtigerweise bei der gefundenen Durchschnittsdosierung auch die größte Anzahl der Todesfälle liegen muß und eine Statistik über die Durchschnittsdosierung bei allen behandelten Patienten zum Vergleich aussteht, aus der sich möglicherweise eine Abweichung ergeben könnte.
Angesichts der niedrigen Durchschnittsdosen kann man jedoch annehmen, daß eine Dosisabhängigkeit von der Anzahl der Todesfälle nicht bestand.

5. Behandlungsdauer

Auch bei der Datstellung der durchschnittlichen Behandlungsdauer fehlt die Relation zur Behandlungszeit aller Patienten, so daß man auf einen Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und der Sterblichkeit nicht schließen kann.

III BEHANDLUNGSDAUER

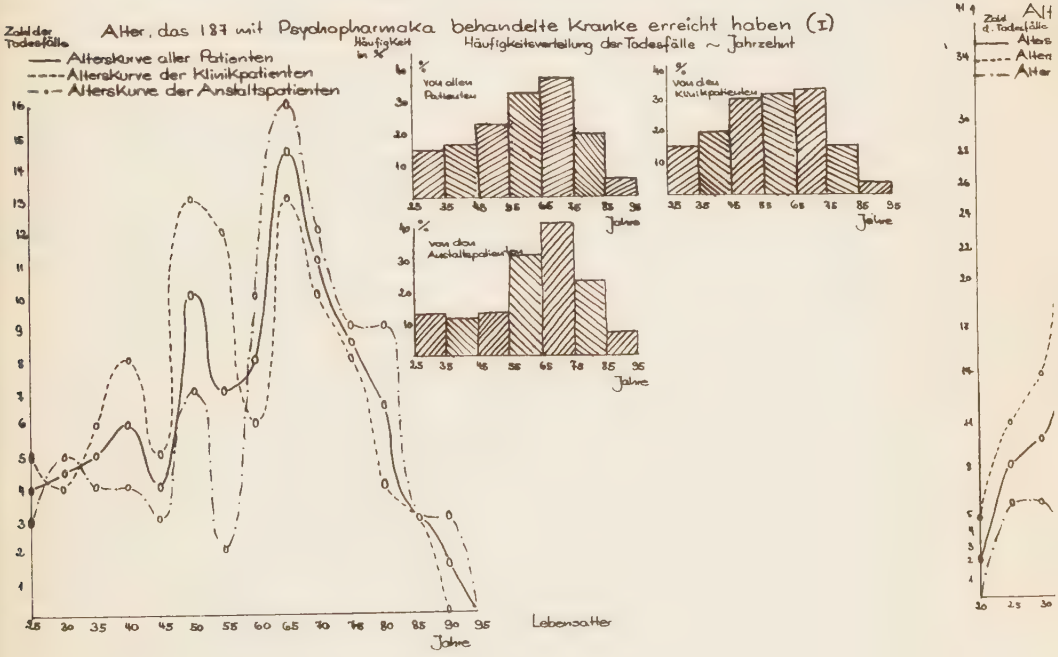


Nach Aussage der Kurve über die Behandlungsdauer starb der Großteil der Patienten bei kurzfristiger Therapie nach der 1.bis 2.Behandlungswoche, bei Langzeittherapie nach dem 1.Behandlungsjahr. Die hohe Sterblichkeit bei verhältnismäßig kurzer Behandlungsdauer könnte man sich nun damit zu erklären suchen, daß der Organismus sich erst nach einer bestimmten Behandlungszeit an die zusätzliche Belastung durch die jeweiligen Störsyndrome anpaßt. Dagegen spricht, daß ja dann die meisten Todesfälle als Folge der psycho-pharmakologischen Wirkung erklärt werden müßte.

Sicher spielt die hohe Anfangsdosierung bei akuten Fällen eine Rolle, der wesentliche Grund für den Eintritt des Todes dürfte aber in dem ohnehin schon geschwächten und kritischen Zustand solcher Patienten zu suchen sein.

6. Alter der Patienten

Schließlich gilt es noch festzustellen, welches Durchschnittsalter die Patienten erreicht haben. Die Anzahl der Todesfälle wird mittels einer Kurve (I) in Beziehung zum Lebensalter gebracht. Hier ist zu berücksichtigen, daß ein Großteil der Anstaltspatienten, im Gegensatz zu den Klinikpatienten, wesentlich älter ist. Zum Vergleich steht daneben eine entsprechende Alterskurve von psychisch Kranken, die nicht mit Psychopharmaka behandelt wurden (II).



er, das 400 Kranke ohne Psychopharmakol. Behandl. erreichten (II)

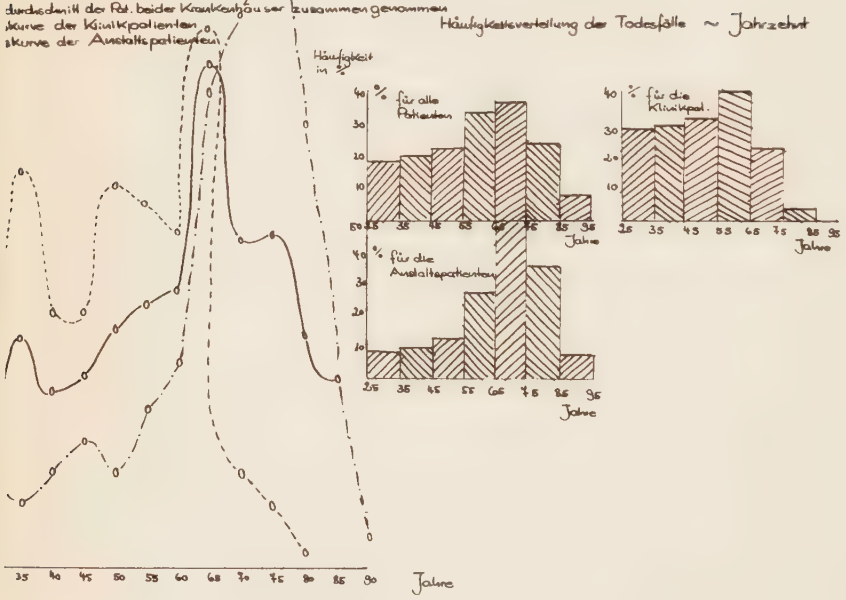


Tabelle 1

SEKTIONSBEFUND

Herz- und Kreislaufversagen bei:	Alter der Patienten bis einschliesslich 25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	zus.
Lues der Brustaorta							1									1
Sepsis	1															1
Tetanus			1													1
Asthma bronchiale									1							1
zentrales Regulationsversagen							1			1						2
" " im status epilepticus			1			1										2
Hirnschwellung		1	1		1		1									4
Herzverschwielung										1						1
dekomp. Herzvitium								1								1
Linkshypertrophie							1									1
Coronarsklerose										1						1
hochgradiger allgemeiner Arteriosklerose											2					2
Lungenembolie		1	2	3	1	6	2	3	2	8	4	1				33
Pneumonie						1		1		1	1					4
hypostat. Pneumonie			1		1											2
Bronchopneumonie	1				1	1		1	4		1	1				10
Aspirationspneumonie							2									2
Lungenemphysem								1					1			2
Leberdystrophie				1		1										2
Magenperforation											1					1
Ileus				1												1
zentr. Regulationsvers. im Elektroschock									1							1
" " bei Tablettenvergiftung	1															1
Suicid													1			1
																78

Die übrigen 50 % der Todesfälle können nur nach Vorliegen des klinischen Befundes hinsichtlich ihrer Ursachen beurteilt werden.

Tabelle II

TODESURSACHEN NACH KLINISCHEM BEFUND

Alter der Patienten

Herz- und Kreislaufversagen bei:	bis einschliesslich 25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	zus.
Lungentuberculose	1															1
fieberhafter Infekt										2	1					3
Dekubitus									1							1
Asthma bronchiale									1							1
Koma Basedow.						1										1
hypoglykäm. Koma				1												1
zentral. Regulationsvers. bei Katatonie	2		1	1		1		1								6
chron. Alkoholismus (Delirium tremens)			1		1			2								4
Alkoholentziehungsdelir		1														1
apoplektischer Insult									1	1		1	1			4
Herzmuskelerkrankung						1						1	1			3
dekomp. Herzvitium						1		2			1	1				5
akutes Herzversagen						1		1	1	2	1	1				7
Adam - Stoke - Anfall				1												1
Herzinfarkt							1		1							2
Hypertonie								1								1
Hypotonie										1	1					2
Kreislaufkollaps	1	2			1		1					1				6
allgem. Arteriosklerose										1	1					2
Lungenembolie				1	1		1		1			1	1			6
Pneumonie	1	1				1		1	2	3		3		1		13
hypostat. Pneumonie							1	1	1	1		1				5
Bronchopneumonie			1		1				1	3	3	3	1			13
Lungenödem	1											1				2
Lebercirrhose											1					1
Ikterus				1												1
Ileus						1		1			1			1		4
Ascites		1														1
Cholecystitis									1							1
Gelenkrheumatismus						1										1
Chron. Leucämie											1					1
Urämie						1										1
Elektroschocktod							1				1					2
Suicid	2			3												5
																109

Zusammenfassung von Tabelle I und II (Tabelle III)

ÜBERSICHT DER TODESURSACHEN ALLER TODESFÄLLE, SOWOHL NACH SEKTIONSBEFUND

Herz- und Kreislaufversagen bei:	Alter der Patienten bis einschliesslich 25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	zus.
Lungentuberculose	1															1
Lues der Brustaorta							1									1
Sepsis	1															1
Tetanus			1													1
fieberhafter Infekt										2	1					3
Dekubitus									1							1
Asthma bronchiale									2							2
Morbus Basedow (Koma)						1										1
Diabetes mellitus (Koma)				1												1
zentr. Regulationsversagen							1		1							2
bei Katatonie	2		1	1		1		1								6
im status epilepticus			1			1										2
Hirnschwellung		1	1		1		1									4
apoplektischer Insult									1	1		1	1			4
Gelenkrheumatismus						1										1
Herzmuskelerkrankung						1						1	1			3
Herzverschwielung										1						1
dekomp. Herzvitium						1		3			1	1				6
Hypertrophie des linken Herzens							1									1
akutes Herzversagen						1		1		1	2	1	1			7
Adam - Stoke - Anfall				1												1
Herzinfarkt							1		1							2
Coronarsklerose										1						1
Bluthochdruck								1								1
Blutunterdruck										1	1					2
Kreislaufkollaps	1	2			1		1					1				6
allgem. Arteriosklerose										1	3					4
Lungenembolie		1	2	4	2	6	3	3	3	8	4	2	1			39
Pneumonie	1	1				2		2	2	4	1	3		1		17
hypostat. Pneumonie			1		1		1	1	1	1		1				7
Bronchopneumonie	1		1		2	1		1	5	3	4	4	1			23
Aspirationspneumonie							2									2

Alter der Patienten
bis einschliesslich

	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	zus.
Lungenödem	1											1				2
Lungenemphysem								1					1			2
chron. Alkoholismus (Delirium tremens)			1		1			2								4
Alkoholentziehungsdelir			1													1
Lebercirrhose											1					1
Leberatrophie				1		1										2
Ikterus				1												1
Magenperforation											1					1
Ileus				1		1		1			1			1		5
Ascites		1														1
Cholecystitis									1							1
chron. Leucämie											1					1
Urämie						1										1
zentr. Regulationsvers. im E.-Schock							1		1		1					3
" " bei Tablettenvergiftung	1															1
Suicid	2			3										1		6

187

8. Gegenüberstellung der behandelten und nicht behandelten Patienten hinsichtlich der Todesursachen

Am auffallendsten ist der relativ hohe Anteil an Lungenembolien (39), die, wie anfangs erwähnt, eine gefährliche Komplikation der Neuroleptikabehandlung darstellen.
Um eine pharmakogene Abhängigkeit annehmen zu können, wurden 200 Todesfälle, die nicht mit Psychopharmaka behandelt waren, auf ihre Todesursachen hin untersucht. Teilweise wurde eine bereits erstellte Statistik (G.Weinschenk) mit herangezogen. Es handelte sich bei den zu untersuchenden Todesfällen um folgene Krankheitsformen:

angeborener Schwachsinn	0,5 %
psychische Störungen bei Hirnatrophie	5,5 %
Arteriosklerose der Gehirngefäße	4,5 %
psychische Störungen bei anderen Hirnerkrankungen	2 %
symptomatische Psychosen	11,5 %
Alkoholismus	4 %
Suchterkrankungen	5,5 %
symptomatische Epilepsie	3,5 %
Epilepsie ohne nachweisbare Ursache	5,5 %
schizophrener Formenkreis	32 %
manisch-depressiver Formenkreis	16,5 %
Psychopathie	3 %
abnorme Erlebnisreaktion	6 %

Todesursache nach klinischem Befund:

fieberhafter Infekt	1 %
Polyarthritis	1 %
Asthma bronchiale	1 %
apoplektischer Insult	3 %
sonstige Krankheiten des ZNS	1 %
zentrale Dysregulation	2 %
Herzmuskelerkrankungen	4 %
Herzinfakt	1 %
dekompensiertes Herzvitium	2 %
akutes Herzversagen	8 %
Hypertonie	4 %

Hypotonie	1 %
Kreislaufkollaps	2 %
Herz- und Kreislaufvers. bei Katatonie	16 %
" " " im status epilepticus	8 %
" " " " Insulinkoma	1 %
Lungenembolie	1 %
Pneumonie	10 %
Bronchopneumonie	6 %
Lungenödem	2 %
Cholecystitis	1 %
Suicid	24 %

Todesursache nach Sektionsbefund:

Sepsis	6 %
Lungentuberculose	1 %
Carcinose	5 %
Apoplexie	4 %
zentrale Dysregulation	5 %
Hirnschwellung	2 %
Hirnödem	1 %
cardiale Dekompensation	4 %
Hypertonie	3 %
Coronarsklerose	2 %
hochgradige allgemeine Sklerose	6 %
Herz- und Kreislaufvers. bei Insulinkoma	1 %
" " " " Katatonie	9 %
" " " im status epilepticus	2 %
Elektroschocktod	1 %
Lungenembolie	10 %
Thromboembolie	2 %
Pneumonie	10 %
Bronchopneumonie	13 %
Lungeninfarkt	2 %
Lungenödem	6 %
Lungenemphysem	2 %
Lebercirrhose	2 %
paralytischer Ileus	1 %

Vierzig Lungenembolien kommen, wie oben angeführt, als Todesursache für 187 mit Psychopharmaka behandelte Patienten in Frage, 8 davon sind nach klinischem Befund auf Beckenvenenthrombosen zurückzuführen, 32 sind durch die Obduktion gesichert. Bei 5 Patienten ist die Lungenembolie in erster Linie wohl auf einen arteriosklerotischen Gefäßprozess, bei weiteren 5 auf eine chronische Hypertonie, bei drei Patienten auf ein dekompensiertes Herzvitium zurückzuführen. Selbst wenn man diese Feststellungen berücksichtigt, ist der Unterschied zwischen der Quote der tödlichen Lungenembolien nach Psychopharmakabehandlung und jener ohne Psychopharmakabehandlung nicht unwesentlich.

Augenfällig ist auch, daß ein relativ hoher Prozentsatz an Pneumonie gestorben ist. Diesen Tatbestand könnte man vielleicht mit der stark dämpfenden Wirkung auf die Motorik erklären, man erinnere sich nur an die Winterschlaftherapie, die den Patienten ans Bett bindet. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den Verstorbenen vorwiegend um ältere Patienten (vgl. Tabelle III) mit einer entsprechend erhöhten Krankheitsdisposition handelt. Ebenso schwierig ist es, bei den vielen möglichen Ursachen, beispielsweise von Hirnschwellung und Ileus, die als Komplikationen der Psychopharmaka gelten, Hinweise auf eine pharmakogene Ursache zu bekommen.

9. Bedeutung der Grundleiden und Nebenkrankheiten als Todesursache

So sind bei der Klärung der Todesursachen die Nebenkrankheiten, die als dispositionelle Faktoren in Frage kommen, von besonderem Interesse. Hier soll nur ein allgemeiner Überblick gegeben werden, denn es geht über den Rahmen der Arbeit hinaus, jeden einzelnen Fall darzustellen.

Grundleiden, Nebenkrankheiten und Symptome (teils durch klinische Untersuchungen, teils durcn die Obduktion bekannt), die als dispositionelle Faktoren in Frage kommen.

Tabelle IV

Sepsis	1
Carcinose, insbes. Hirnmetastasen	6
Hirnatrophie	19
Arteriosklerose der Hirngefäße	41
sonst. Gefäßstörungen des ZNS	9
M. Parkinson	1
Hirnschwellung	7
sonst. Krankheiten des ZNS	11
zentr. Hyperthermie	2
Myocarditis	3
Endocarditis	4
dekomp. Herzvitium	2
Herzinsuffizienz	3
Bluthochdruck	6
allgem. Arteriosklerose	8
eitrige Amygdalitis	1
chron. Bronchitis	2
Pneumonie	6
Bronchopneumonie	3
hypostat. Pneumonie	2
Lungenemphysen	4
Lungenödem	14
Peritonitis	1
Lebercirrhose	2
Fettleber	4
Cholecystitis	2
Nephrose	1
Anämie	1
Lymphogranulomatose	1
Agranulocytose	2
Operationsnachwirkungen	3
Unfall	2

10. Wirkung anderer Pharmaka während der Behandlung mit Psychopharmaka

Jene seltenen Fälle, bei denen man anhand des Krankheitsverlaufs während einer psychopharmakologischen Behandlung plötzlich unerklärbar auftretende, tödlich verlaufende Symptome beobachten konnte, die eine der Psychopharmaka-Nebenwirkungen, wie sie eingangs geschildert wurden, oder zumindest einen pharmakogenen Anteil an der Todesursache vermuten ließen, sind im folgenden nach Nebenwirkung, Präparat und direkter Todesursache aufgeführt:

Nebenwirkung	Präparat	Kombination	direkte Todesursache
Delirium	Megaphen	ES	zentrales Herz-u.Kreislaufversagen
Delirium	Megaphen u. Atosil		akutes Herzversagen bei Hypertonie
Delirium	Megaphen u. Atosil		G.l.: Herzinsuffizienz T.U.: Lungenembolie
soporöser Zustand	Megaphen		Herz-u.Kreislaufversagen
komatöser Zustand	Sedaraupin	ES	Lungenembolie
Koma	Sedaraupin		Lungenödem
Kollaps	Megaphen u. Atosil	Pantopon	Nephrose
Kollaps	Megaphen u. Serpasil		sekundäre Nierenschädigung psychomotorische Erregung
Kollaps	Decentan		essentielle Hypotonie
Kollaps	Melleril u. Dominal		
Badekollaps	Tofranil		kein Anhalt für chron. card.-Leiden
Kollaps	Megaphen u. Haloperidol		Kreislaufversagen
Herzinfarkt	Serpasil	ES	
Adam-Stoke-Anfall	Neurocil, Truxal u. Itridal		Kollaps
Hyperthermie	Megaphen	ES	Lungenembolie
Hyperthermie	Megaphen		Decubitus
ES-Tod	Megaphen	ES	Herz-u.Kreislaufversagen
ES-Tod	Truxal u. Itridal	ES	Herz-u.Kreislaufversagen
ES-Tod	Megaphen	ES	Anoxämie
Darmverschluß	Megaphen		
Darmverschluß	Megaphen u. Truxal		Kreislaufversagen
Darmverschluß	Truxal u. Saroten		Kreislaufversagen
ES-Tod	Melleril u. Itridal	ES	Atemlähmung
Insulin-Koma	Truxal	Vollschock	Lungenödem
Parkinson	Haloperidol		akute Herzinsuffizienz
Ikterus	Taxilan		Kreislaufversagen

Über die Hälfte der Patienten bekam neben den Psychopharmaka noch Sedativa, Narkotika und vor allem Hypnotika (Barbiturate) verordnet, wodurch die psychopharmakologische Wirkung unter Umständen gefährlich potenziert werden konnte.

11. Psychopharmaka als eindeutige Todesursache

Bei diesem Untersuchungsbefund von 187 Todesfällen konnten immerhin 4 Patienten beobachtet werden, die nachweislich aufgrund der unmittelbaren pharmakogenen Wirkung zum Exitus kamen, und auf die im folgenden näher eingegangen werden soll.

Die 49-jährige, cyclothyme Kranke, die sich in einem starken manischen Erregungszustand befand, hat in rasch steigender Dosis schließlich eine Tagesdosis von 3 mal 200 mg Neurocil und 4 mal 200 mg Megaphen erhalten. Als sich unter dieser Dosierung nach vierwöchiger Behandlung die psychotischen Störungen nach und nach zurückgebildet hatten, trat nach Reduzierung des Medikamentes auf 3 mal 100 mg Neurocil erneut eine manische Erregung auf, die wieder eine Erhöhung der Neurocildosis notwendig machte. Nach viertägiger Dosisgabe von 3 mal 200 mg ließ sich die manische Erregung zwar beherrschen, doch trat nun nach insgesamt sechswöchiger Phenothiazinbehandlung eine Agranulocytose bei hochfieberhafter Angina follikularis auf. Die Blutbildkontrolle ergab 650 Leucocyten, von denen 90 % Lymphocyten waren, 2 % Blasten, vier Reizformen, eine Plasmazelle und Proerythroblasten. Reife Granulocyten waren im peripheren Ausstrich nicht mehr nachzuweisen. Obwohl unter Anwendung von Bluttransfusionen und Antibiotika die Leucocyten auf 3000 angestiegen waren, verschlechtere sich das Allgemeinbefinden der Patientin weiterhin und acht Tage nach dem Auftreten der Agranulocytose trat der exitus ein. Als wahrscheinliche Ursache der Agranulocytose kommt die vorausgegangene Phenothiazinbehandlung in Frage. Die Obduktion ergab: Agranulocytose mit hochgradig nekrotisierend-ulcerierender Entzündung des Pharynx und Larynx, Granulopoese im Knochenmark bis zu Promyelocyten, reifere Zellformen fehlen, akuter Leberzellschaden, akute Nephrose, massive Lungenembolie (Todesursache).

Ein anderer 25-jähriger Patient befand sich schon zweimal wegen

einer schweren depressiven Verstimmung in stationärer Behandlung; nach der letzten Klinikaufnahme bekam er Taxilan in Erhaltungsdosis verordnet. Nach erneuter Verschlechterung des Zustandes hat der Patient in suicidaler Absicht 10 Tabletten Taxilan eingenommen. Bei der Klinikaufnahme war der Patient noch vollkommen ansprechbar, die Kreislaufverhältnisse waren zunächst ausgeglichen. Erst nach vier Stunden kam es plötzlich zu einem schweren Kollaps. Es traten zwei generalisierte Krampfanfälle auf, worauf der Patient ad exitum kam. Bei der Sektion fand sich kein besonderer Befund. Die Hirnsektion ergab Hirndruckzeichen.

Ein 37-jähriger Patient befand sich wegen einer chronischen Schizophrenie mit in den letzten Jahren an Häufigkeit zunehmenden Exacerbationen zum vierten Mal in stationärer Behandlung. Nach Behandlung mit Vesitan kombiniert mit Ciatyl besserte sich das Zustandsbild, so daß dem Patienten bereits nach ein bis zwei Wochen Ausgang in Begleitung eines Angehörigen gewährt werden konnte. Die vom Internisten bestätigte Hypertonie wurde mit Effortil bzw. Sympatol behandelt. Im übrigen war bei der EKG-Ableitung kein sicherer krankhafter Befund festgestellt worden, so daß eine ES-Behandlung eingeleitet werden konnte. In der letzten Woche war der Patient auf Truxal (200 mg pro die) umgestellt worden. Durch die Überbelastung des Herz- und Kreislaufsystems kam es zu einer vorübergehenden Herzschwäche, als deren Folge kurz danach ein echter Adam-Stoke-Anfall auftrat, den der Patient nicht überlebte. Unter dem Zeichen von Herz-und Kreislaufschwäche mit Lungenödem trat unmittelbar nach dem cerebralen Krampfanfall der Exitus ein. Die vorangegangene Phenothiazin-Wirkung auf den Kreislauf dürfte als Teilursache in Frage kommen.

Schließlich muß noch der letzte Fall, eine 49-jährige Patientin, erwähnt werden, die sich zum zweiten Mal wegen einer schizophrenen Psychose in stationärer Behandlung befand. Sie kam in nahezu stuporösem Zustand zur Aufnahme und zeigte ein ängstlich negativistisches Verhalten. Es wurde eine zweiwöchige Winterschlafbehandlung mit je 3 mal 50 mg Megaphen und Atosil durchgeführt, die in psychischer Hinsicht einen guten Erfolg brachte. Nachdem die Medikamente 14 Tage abgesetzt waren, wurde erneut mit 3 mal 3 Tabletten Megaphen begonnen. Am folgenden Tag trat plötzlich und

ohne Vorzeichen beim Verlassen des Bettes der Exitus ein. Die Sektion ergab als Ursache eine Lungenembolie, die wohl aus einer tiefliegenden Beinvenenthrombose erfolgt war.

Vergegenwärtigt man sich im Vergleich dazu die Komplikationen bei der ES-Behandlung und Insulinkur, so sieht man, daß bei der Psychopharmakotherapie die Todesquote keinesfalls höher liegt.

III. SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorausgegangenen Untersuchungen berechtigen uns zu der Feststellung, daß bei verantwortungsbewußter und achtsamer Handlungsweise des Arztes die tatsächlich erwiesenen, wenn auch nur selten auftretenden Nebenwirkungen der Psychopharmaka vermieden werden können. Wir brauchen die wertvollen Möglichkeiten, die sich uns erschließen, nicht mit unverhältnismäßig großen drohenden Schädigungen erkaufen. Das therapeutische Risiko, das die Behandlungsart in sich birgt, wird zudem durch die Schwere und zu oft auch Aussichtslosigkeit der psychischen Krankheiten gerechtfertigt.

Die Wirkungsweise der Psychopharmaka ist letztlich unbekannt. Erst wenn wir sie ganz kennengelernt haben, werden wir sie mit weniger Skepsis und ohne ständiges Unbehagen vor dem unkontrolliertem Eingriff in die Persönlichkeitssphäre des Kranken anwenden können. Jedenfalls bedeuten sie heute schon einen echten Fortschritt im Angehen gegen die psychischen Krankheiten und nicht einfach eine Umwandlung des Gesichtes des Krankheitsbildes.

IV. ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Die Aufgabe dieser Untersuchung war Todesfälle der psychiatrischen Klinik auf ihre psychopharmakogene Abhängigkeit zu untersuchen.

1. Die Anzahl der Sterbefälle unter den psychopharmakologisch behandelten Patienten wurde mit jener der nicht behandelten Patienten aus dem gesamten Krankengut des Nervenkrankenhauses Günzburg und der Universitätsnervenklinik München der Jahre 1954 - 1965 verglichen. Der Vergleich ergab eine Differenz von nur 1 % mehr an Todesfällen unter den nicht behandelten Patienten.

2. Die Untersuchung hinsichtlich Lebensalter und Behandlungsdauer von 180 Patienten aus dem unter 1. genannten Krankengut erbrachte keine positiven Ergebnisse für die Fragestellung der Arbeit.

3. Die Todesursachen wuren bei den unter 2. genannten behandelten Patienten vergleichsweise bei ebensoviel nicht behandelten Patienten überprüft. Es ergab eine verhältnismäßig hohe Anzahl von Lungenembolien (40) bei der behandelten Vergleichsgruppe gegenüber (13) der nicht behandelten Gruppe.

4. Über eine vermutliche Beteiligung von Nebenwirkungen der verabreichten Psychopharmaka an den Todesursachen lassen sich keine sicheren Aussagen machen.

5. Bei 4 Patienten des nicht selektiven Untersuchungsbefundes von 187 Patienten konnte die pharmakogene Wirkung als Ursache für den Tod erkannt werden.

IV. LITERATUR

1. ABRAHAMSON, A.M.: Agranulocytose after behandling med. Levomepromazin (Nozinan). Nord.Med. 64, 1514 (1960).

2. ANGST, J.: Begleitwirkungen u. Nebenwirkungen moderner Psychopharmaka. Praxis (Bern) 49, 506 (1960).

3. AYD, F.J.: Neuroleptica and extrapyramidalreactions in psychiatric patients. Rev. canad. Biolog. 20, 451 (1961).

4. AYD, F.J.: Tranquillizing drugs in private practice. N.Y.St. J.Med. 57, 1742 (1957).

5. BAUER, A.: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiat.Pharmakotherapie, Thieme, Stuttgart 1964.

6. BEANI, L., PEPEU, G. und MANNAIONI, P.: Einige Beobachtungen über Vergiftungen durch Gift, Barbitursäurepräp.,Tanquillizer, Säuren. Arch. Toxikol. (Berlin) 18, 300 (1960).

7. BIRD, C.E.:Agranulocytosis due to amitriptyline. Lancet (1963)1194.

8. BROUSOLLE, P., ROSSIER, Y.: Evolution des symptômes neurologiques dus aux neuroleptiques. Ann.Med-psychol.117 I,140 (1959).

9. CHATAGNON, P., CHATAGNON, C., WILKIN, M.O., FOURNIER,M., LOREY, P.: Syndrome dyskinetique faciobucco-lingual et choreique avec hemiballinsme d'etiologie chlorpromazinique. Ref. Zbl.ges. Neurol.Psychiat. 164 (1961/62), 162.

10. COHEN, S.I.: Agranulocytosis associated with imipramine. Lancet (1960), 1194.

11. CORNU, F.: Psychopharmakotherapie.In: Psychiatrie der Gegenwart, Forschung u. Praxis. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963.

12. DAVIES, F.:Sideeffects of Phenothiazine. Brit. med. J., 1019 (1960) II.

13. DELAY, J., DENIKER, P., HARL, J.M.: Utilisation en therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale elective (4560RP).Ann.méd.-psychol.110 II,112 (1952).

14. DELAY, J., DENIKER, P., GREEN, A. und MORDET, M.: Le Syndrome excitomoteur provoque perles medicaments neuroleptiques. Presse Med. 65, 1771 (1957).

15. DELAY, J., DENIKER, P. et LEMPÉRIÈRE, T.: Les nouvelles chimiothérapies des états dépressifs et melancoliques, Presse méd. (1959) 923.

16. DEGKWITZ, R., NESSWETHA, L.: Zwischenfälle bei kombinierter Verwendung von einem Phenothiazinderivat und einem MAOH Nervenarzt 33, 189 (1962).

17. DITFURTH, v.H.: Schauanfälle bei der Zwangskrankheit infolge Megapheneinwirkung. Ein Beitrag zur Frage der nosolag. Stellung der Zwangskrankheit. Nervenarzt 28, 177 (1957).

18. FAZEKAS, J.F., SHEA, J.G., EHRMANTRAUT, W.R., ALMAN, R.W.: J.Amer.med. Ass 165 (1957), 1241.

19. FLÜGEL, F., BENTE, D.: Das akinet.-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung, Dtsch. med. Wschr. 81, 2071 (1956).

20. FORSTER, A.R.: Tranylcypromine and Chease. Lancet 3307, 587 (1963).

21. FREYHAN, F.A.: Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. Amer. J. Psychiat. 115, 577 (1958).

22. GAULT, J.E.: Agranulocytosis due to amitriptyline. Lancet 1963, 1194

23. GOODMAN, H.L.: Agranulocytosis associated with tofranil. Ann. interna. Med. 55, 321 (1961).

24. GRAHMANN, H., SUCHENWIRTH, R.: Die Thrombosegefahr bei Chlorpromazin und Reserpinbehandlung endogener Psychosen. Nervenarzt 30 (1959), 224-225 (hier auch die ält. Literatur aufgeführt).

25. GRAHMANN, H., PETERS, U.H.: Durch Psychopharmaka induzierte u. provozierte Psychosen, ihre Psychopathologie und ihre therapeut. Bedeutung. Nervenarzt 33, 398 (1962).

26. GRIFFITH, G.C., OBLATH, R.W.: Jaundice and hepatites in patients, who have received hydrazin-base monamine oxidase inhibitors. Amer.J.med. Sci. 244, 593 (1962).

27. GRÜNTHAL, E., WALTHER BUEL, H.: Über die Schädigung der oliva inferior durch Chlorperphenazin psychiat. Neurol. Basel 140, 249 (1960).

28. HAASE, H.J.: Das therapeut. Achsensyndrom neurolept. Medikamente und seine Beziehung zu extrapyramidaler Symptomatik. Fortschr. Neurol. Psychiat. 29 (1961), 245.

29. HAASE, H.J.: Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie mit Tranquillizern und Neuroleptica. Dtsch. med. Wschr. 88, 505 (1963).

30. HADDENBROCK, S.: in: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiat. Pharmakotherapie, Thieme, Stuttgart 1964.

31. HAGGERTY,R.J.:New. Engl. J. Med. 256, 527 (1957).

32. HÄFNER, H.,u. KUTSCHER, J.: Komplikationen der klin. Behandlung mit Psychopharmaka. Ärztl. Forsch. 18, 18 - 36,(1964).

33. HÄFNER, H., BREHM, J.:"Thrombosen und Embolien als Komplikationen der Behandlung mit Psychopharmaka". Fortschr. Med. 81, 491 (1963).

34. HAMON, J., PARAIRE, J., VELLUZ, J.: Remarquas sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. Ann. méd-psychol. 110 I, 403,(1952)

35. HARRER, H.: Zur Inkompatibilität zwischen MAOH und Imipramin. Wien med. Wschr. 111, 551,(1961).

36. HELMCHEN, H.: Delirante Abläufe uuter psychiat. Pharmakotherapie. Arch. Psychiat. Nervenkr. 202, 395 (1961).

37. HELMCHEN, H.: Begleitwirkungen u. Mißerfolge der psychiat. Pharmakotherapie. Thieme, Stuttgart,(1964).

38. HIPPIUS, H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen moderner Psychopharmaka. Internist. (Berlin) 1,9 (1960),453-460.

39. HIPPIUS, H., KORENKE, H.D.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen des Iproniazid (Marsilid) Internist (Berlin), 1, 9 (1960), 461-465.

40. HIPPIUS, H., KANIG, K., SELBACH, H.: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiat. Pharmakotherapie. Thieme, Stuttgart, 1964.

41. HIPPIUS, H., JANTZ, H.: Die heutige Behandlung der Depressionen. Nervenarzt 30, 466 (1959).

42. HOLLISTER, L.E.: Currant Concepts in Therapy. Complikations from psychotherapeutic Drugs. (N. England J.Med. 264, 91 (1961).

43. JOLLY, E.R.: Circulation 20, 1(1952).

44. KÄHLER, H.J.:Veränderungen des Blutbildes durch Derivate des Phenothiazins. Dtsche med. Wschr. 86, 1001 (1961).

45. KALINOWSKY, L.B. and HOCH,P.H.: Somatic Treatments in Psychiatry. Pharmakotherapy; convulsive, insulin surgical other methods. Grune and Stratton. New York and London 1961.

46. KELSEY, J.R., MOYER, J.H., BROWN, W.G. BENNET, H.D.: Chlorpromazine Jaundice. Gastroenterologie 29, 865 (1955).

47. KEUP, W.: Dis. nerv. Syst. 20, Monogr. Suppl. 161 (1954).

48. KIELHOLZ, P.: Psychiat. Pharmakotherapie in Klinik und Praxis, Huber, Bern und Stuttgart 1965.

49. KIRCHGRABER, P.: Klinik der Nebenerscheinungen eines "milden" und doch wirksamen neuroleptischen Mittels (Melleril) Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 91, 412 (1961).

50. KOHN, N.N., MYERSON, R.M.: Xanthomatons biliary cirrhosis following chlorpromazine. Amer. J.Med. 31, 665 (1961).

51. KRUSE, W.: Persistent, muscular restless after phenothiazine treat ment. Amer. J. Psychiat. 117, 152 (1960).

52. KULENKAMPFF, C. und TARNOW, G.: Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphenapplikation. Nervenarzt 27, 178 (1956).

53. LABHARDT, F.: Grundsätzliches zur kombinationsbeh. mit Psychopharmaka. Praxis 53, 1553 (1964).

54. LABHARDT, F.: Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiat. Klinik und Praxis. Schweiz med. Wschr. 89, 76 (1959).

55. LAI, H.: Manifestatione confuso-ouiriques au cours du traitment aux thymoleptiques. Schweiz med.Wschr.91,1002(1961).

56. LUBY, E.D., DOMINO, E.F.: Toxicity from large doses of Imipramin and MAO-inhibitors in suicidal intent. J. Amer. med. Ass. 177, 68 (1961).

57. MARTINI, G.A., DOELLE, W.: Leberschädigungen als Arzneimittelwirkung. Dtsche, med. Wschr. 87, 2381 (1962).

58. MC LEAN, D.D., MARTIN, H.R., ELLINGSON, R.J., SMITH, J.A.: Amer. J. Psychiat. 114 (1958), 934.

59. MILLER, M.:Neuropathy agranulocytosis and hepatotoxicity following imipramine therapy. Amer. J. Psychiat. 120, 185 (1963).

60. MORGAN-HUGHES, J.A., HEALD, I.N.S.: Agranulocytosis associated with imipramine. Lancet (1960), 552.

61. IM OBERSTEG, J., BÄUMLER, J.: Suicid mit dem Psychopharmakon Tofranil. Arch. Toxikol. 10, 339 (1962).

62. PAULSEN, G.: Procyclidine for Dystonia Caused by Phenothiazine. Dis. nerv. Syst. 21, 447 (1960).

63. PLETSCHER, A.: Monoaminooxidasehemmer. Dtsch. med. Wschr. 86, 647, (1961).

64. QUADBECK, G.:The mode of action of psychotropic drugs and its implication for the pathophysiology of psychotic disturbances. Energy metabolism. IV. Congr. C.I.N.P. Birmingham.

65. ROBINSON, B.: Med. J. Aust. (1957) 239.

66. ROTHENBERG, P.A., HALL, C.: Agranulocytose following use of imipramine hydrochloride (Tofranil) Amer. J. Psychiat. 116, 847 (1960).

67. RÜTTNER, J.R., RONDEZ, R., MAIER, C.: Chlorpromazin ikterus, eine Form der cholostat. Hepatose Dtsch. med. Wschr. 87, 1107 (1962).

68. RÜMMELE, W.: Kontrolle der Kreislaufregulation bei mit Largactil behandelten Patienten anhand eines modifizierten Orthostaseversuchs nach Schellong. Schweiz. Arch. Neur. Psychiat. 73, 346 (1954).

69. SCHLICHTHER, W., BRISTOW, M.E., SCHULTZ, S., HENDERSON, A.L.: Canad. med. Ass. J. 47 (1956), 364.

70. SHARP, W.L.: Amer. J. Psychiat. 117 (1960) 458.

71. SIGWALD, J., BOUTTIER, D., Mlle. MARQUES: Durch Neuroleptica hervorgerufene neurologische Nebenerscheinungen. Sem. Hôp. Paris (1960), 2215.

72. SCHMITT, W.: Psychiat. Pharmakotherapie, Hüthig, Heidelberg 1965.

73. SUCHENWIRTH, R.: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiat. Pharmakotherapie; Thieme, Stuttgart, 1964.

74. UHRBRAND, L., FAURBYE, A.: Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and elektrokonvulsive therapy. Psychopharmakologika, Berlin, 1 (1960), 408-418.

75. WALTERS, G., TERRENCE, M., STECKER, C., JAUNDICE, R.: following administration of fluphenazine dehydrochloride. Amer. J. Psychiat. 120, 81(1963).

76. WEINSCHENK, G.: Todesursachen endogener Psychosen med. Diss. München 1968

77. WROBLOWSKY, F.: Follow-up of thioridazine administration Amer. J. Psychiat. 119, 589,(1962).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.H.Dietrich und Herrn Dr.H.Fischer für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlich gewährte Hilfe.

Lebenslauf

Am 2o.Januar 1943 wurde ich als Tochter des Oberlandesgerichts=rates Hans Fischer und seiner Frau Marianne geboren.
Im Sommer 1962 schloß ich die Schule mit dem Abitur des Hum. Gymnasiums am Anger in München ab. Im Herbst 1962 nahm ich das Medizinstudium an der Münchener Universität auf und legte im Dezember 1968 das Medizinische Staatsexamen ab.